

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/81311 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/56**,
A61K 31/44, A61P 19/02, 7/02, 27/06, 35/00, C07D
401/12, A61K 31/16, C07C 235/42, C07D 217/22

(DE). **THIERAUCH, Karl-Heinz** [DE/DE]; Hochwildp-
fad 45, 14169 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04627

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. April 2001 (24.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 21 246.8 25. April 2000 (25.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HUTH, Andreas**
[DE/DE]; Dammweg 113, 12437 Berlin (DE). **SEIDEL-
MANN, Dieter** [DE/DE]; Stierstrasse 14, 12159 Berlin

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

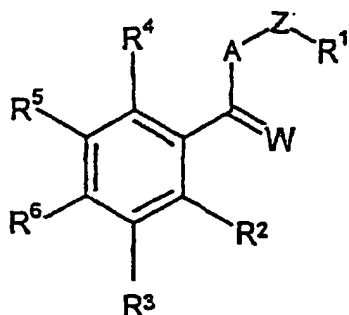
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOIC ACID AMIDES AND USE THEREOF FOR THE INHIBITION OF ANGIOGENESIS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZOESÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ZUR HEMMUNG VON AN-
GIOGENESE

WO 01/81311 A1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the substituted benzoic
acid amides of the formula (I) and to their use as medicaments
for treating diseases caused by persistent angiogenesis, and to
the intermediates thereof for producing the inventive benzoic
acid amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Benzoessäure-
amide der Formel (I) und deren Verwendung als Arzneimittel zur
Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angio-
genese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Her-
stellung der Benzoessäureamide beschrieben.

SUBSTITUIERTE BENZOESÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ZUR HEMMUNG VON
ANGIOGENESE

Die Erfindung betrifft substituierte Benzoessäureamide und deren Verwendung
5 als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente
Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung
der Benzoessäureamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und
Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen
führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer
20 endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen
und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskulärer
permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden.
Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper
gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

25

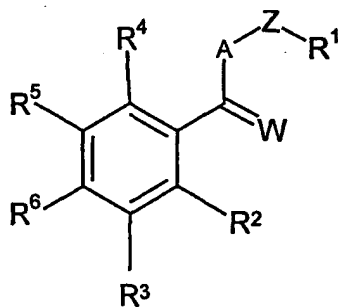
Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen
wird.

30 Es sind nur entfernte Derivate der hier beanspruchten Verbindungen als
Calpaininhibitoren (WO 9823581, WO 9825883) Phospholipase A2-Inhibitoren
(WO 9700583) Prostaglandin D2 Antagonisten (WO 9700853), Neurokinin A

Antagonisten (WO 9516682), Tranquilizer (US 3892752) oder Anorexigenics (FR 1600541) beschrieben worden.

5 Eine Wirkung dieser bekannten Verbindungen im Zusammenhang mit VEGF wurde bisher nicht beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

in der

A

W

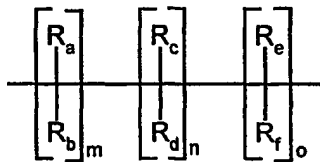
15 Z

für die Gruppe =NR⁷ steht,

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome

oder die Gruppe =NR⁸ steht,

für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder die
Gruppe



20

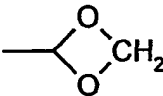
m, n und o

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

steht,

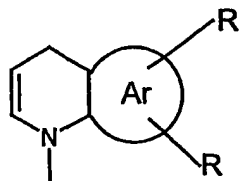
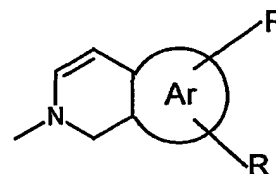
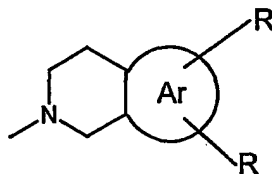
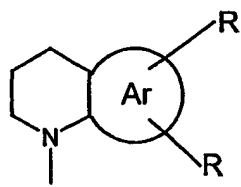
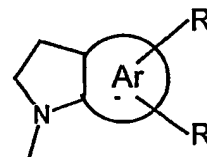
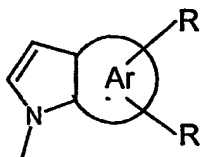
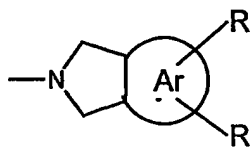
für 0 – 3 stehen,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C₁₋₄
Alkyl oder die Gruppe =NR¹⁰ stehen und/ oder R_a
und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/

		oder R _f eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste R _a -R _f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R ¹ oder zu R ⁷ schließen können,
5	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₆ -Alkyl, C ₂₋₁₂ -Alkenyl oder C ₃₋₁₂ -Alkynyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl oder
10		unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl oder C ₁₋₆ -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
15	R ² und R ³	für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe XR ¹¹ stehen,
	X	für C ₂₋₆ -Alkyl, C ₂₋₆ -Alkenyl oder C ₂₋₆ -Alkynyl steht,
	R ¹¹	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy oder
20		Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet,
	R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -
25		Carboxyalkyl stehen,
		oder R ⁴ und R ⁵ gemeinsam die Gruppe
		
		bilden,
30	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht oder mit R _a -R _f von Z oder zu R ¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

- R^8 und R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen, wobei R^2 und R^3 nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R^2 für eine OH – Gruppe steht, R^3 nicht für Wasserstoff steht und falls R^3 für eine OH-Gruppe steht, R^2 nicht für Wasserstoff steht und R^1 nicht Thiazol sein darf, bedeuten, sowie
- 5 deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

- Falls R^7 eine Brücke zu R^1 bildet, entstehen Heterocyclen, an die R^1
- 10 ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:

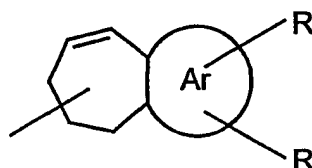
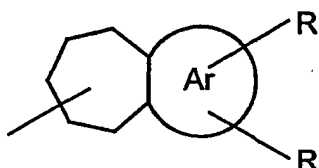
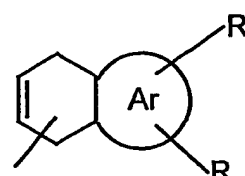
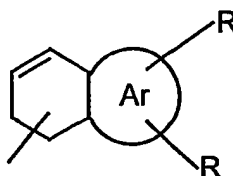
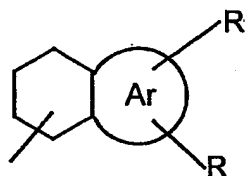
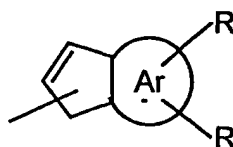
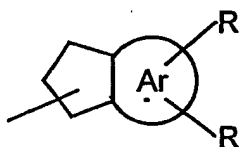


- Stellen R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4}
- 15 Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.
- Bilden R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c und/ oder R_d mit R_e und/ oder R_f eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

Bilden $R_a - R_f$ eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

- 5 Bilden bis zu zwei der Reste $R_a - R_f$ eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R^1 aus, so ist Z zusammen mit R^1 ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

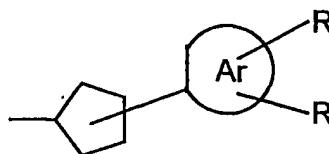
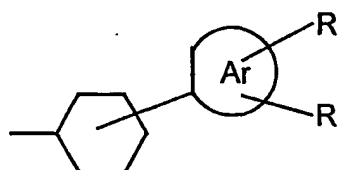
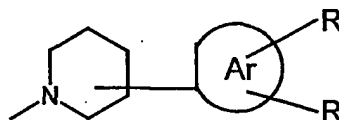
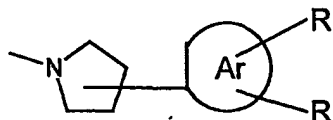
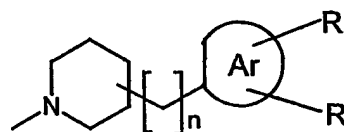
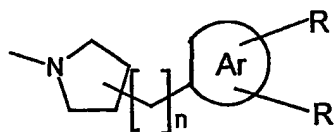
Beispielsweise seien genannt:



10

Schließt einer der Reste $R_a - R_f$ zu R^7 eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann.

Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C₁₋₄-Alkylreste bevorzugt

5 werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl zu verstehen.

10 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

15 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-

20

en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl,
5 Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als
5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol
und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin,
10 Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder
verschieden substituiert sein mit Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Cyano, SO_qR⁵ oder C₁₋₄-Alkyl, wobei q für 0 – 2 steht.

15

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen
Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die
gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-
glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin,
20 Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-
Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze
organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure,
25 Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen
Formel I erwiesen, in der

A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
30 W	für Sauerstoff, Schwefel oder zwei Wasserstoffatome steht,
Z	für eine Bindung, die Gruppe =NR ¹⁰ oder verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl steht,

- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₆-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indanyl, Tetralinyl, Indolyl, Thienyl, Indazolyl oder Benzothiazolyl steht,
- 5 R² und R³ für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe XR¹¹ stehen,
- 10 X für C₂₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkinyl steht,
- 15 R¹¹ unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl bedeutet,
- R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ für Wasserstoff stehen,
- 20 R⁸ und R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, wobei R² und R³ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R² für eine OH – Gruppe steht, R³ nicht für Wasserstoff steht und falls R³ für eine OH-Gruppe steht, R² nicht für Wasserstoff steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 25 Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der
- A für die Gruppe =NR⁷ steht,
- W für Sauerstoff oder ein oder zwei Wasserstoffatome steht,
- 30 Z für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,
- R¹ für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₆-Alkyl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder

- 5 C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indenyl, Tetralinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl oder Thienyl steht, R² und R³ für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe XR¹¹ stehen,
- 10 X für C₂₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkynyl steht, R¹¹ unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl bedeutet,
- 15 R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ für Wasserstoff stehen, R⁸ und R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, wobei R² und R³ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R² für eine OH – Gruppe steht, R³ nicht für Wasserstoff steht und falls R³ für eine OH-Gruppe steht, R² nicht für Wasserstoff steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.
- 30 Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils

eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und
5 FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur
15 Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie
20 diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des
25 Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die
30 Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- 5 Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren,
- 10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie
- 15 Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

- Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem
- 20 Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,
- 25 Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

30

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

5

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

10

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

15

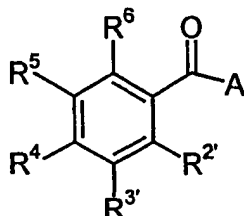
Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

25

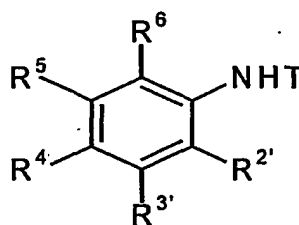


II

worin R⁴ bis R⁶ die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR¹¹ ist, wobei R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Acyl und R^{2'} oder R^{3'} Wasserstoff,

Aldehyd, Halogen oder OH, O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten, zunächst $R^{2'}$ oder $R^{3'}$ in ein Alkenyl oder Alkinyl überführt, gegebenenfalls zum entsprechenden Alkan sättigt und dann COA in ein Amid überführt, oder

- 5 b) eine Verbindung der Formel III



III

- 10 worin R^4 bis R^6 die obige Bedeutung haben und T eine Schutzgruppe bedeuten acyliert und dann gegebenenfalls die Ketogruppe zum Alkohol oder Alkan reduziert, die Schutzgruppe abspaltet, das Amin in ein Nitril überführt, das Nitril verseift und in ein Amid überführt.
- 15 Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

- Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem
- 20 entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen

- 25 Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemi bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in

- aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201,
- 5 oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden.
- 10 Zu den Salicylamiden gelangt man, wenn man das entsprechende Phenol in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Bortrichlorid mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Lösungsmitteln wie beispielsweise Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt.
- 15 Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.
- 20 Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.
- 25 Die Produkte können auch einer elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann an Verbindungen der Formel III in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n, an Verbindungen der Formel II in der meta Position) zur Carbonylgruppe.
- 30 So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder

Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch

- 5 Metallnitratre wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B.

- 10 durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei

- 15 Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden.

- 20 Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum
- 25 Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen

- 30 Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise

- Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen
- 5 Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043]. Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol,
- 10 gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

- Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren
- 15 können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung
- 20 von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht. Vorzugsweise wird diese Hydrierung in Pyridin als Lösungsmittel mit Palladium auf Calciumcarbonat als Katalysator vorgenommen. In gleicher Weise läßt sich die Z-Doppelbindung aus der
- 25 Dreifachbindung durch Reduktion mit Diimin herstellen, beispielsweise nach R.M.Moriarty et al. Synth. Comm. 17, 703, 1987 herstellen.

- Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer
- 30 Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger

Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Eine Reduktion einer Ketogruppe erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. So
5 kann durch komplexe Metallhydride wie zum Beispiel Natriumborhydrid in
Lösungsmitteln wie Methanol oder Isopropanol die Ketogruppe neben der
Amidgruppe oder Estergruppe selektiv zum Alkohol reduziert werden. Eine
Reduktion einer Ketogruppe zur Methylengruppe kann nach Clemmensen mit
Zink in Salzsäure oder aber beispielsweise mit Silanen in Trifluoressigsäure
10 erfolgen.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine
Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man
die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder
15 Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder
Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene
z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem
20 Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der
Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen
Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive
Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure
gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

25

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-
Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem.
76,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschließende
Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B.
30 Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit
Natriumazid bei Raumtemperatur.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen.

10

Die Einführung der Alkenylgruppe erfolgt mit den entsprechenden Vinylverbindungen unter den Bedingungen der Heck-Reaktion. Für die Einführung der Ethinylgruppen dient die Songashira-Reaktion.

15 Als Fluchtgruppe $\text{R}^{2'}$ ist Halogene wie Fluor, Chlor, Brom, Jod oder O-Mesylat, O-Tosylat, O-Triflat oder O-Nonaflat geeignet. Die nucleophile Substitution zur Einführung von Ethinyl- bzw. Ethenylresten wird unter Katalyse von Übergangsmetallkomplexen wie $\text{Pd}(0)$, z.B. Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) oder $\text{Pd}(2+)$, wie Palladium-bis-Tri-o-Tolylphosphin-dichlorid, Nickel(II) oder
20 Nickel(0) nach literaturbekannten Methoden gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls unter Cokatalyse eines Salzes wie zum Beispiel Kupfer (I) jodid oder Lithiumchlorid durchgeführt.

Als Nucleophile sind beispielsweise Vinyl- oder Ethinylverbindungen ,
25 zinnorganische Verbindungen oder zinkorganische Verbindungen geeignet. Die Umsetzung kann in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril, in Kohlenwasserstoffen wie Toluol oder in Ethern wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Diethylether vorgenommen werden. Als Basen sind anorganische Basen wie Alkali- oder
30 Erdalkalihydroxide oder -hydrogencarbonate, -carbonate, -phosphate oder organisch Basen wie cyclische, alicyclische und aromatische Amine, wie Pyridin, Triethylamin, DBU, Hünigbase geeignet, wobei in manchen Fällen

Basen wie Diäthylamin oder Piperidin auch gleichzeitig Lösungsmittel sein können. Die Anwendung von Druck kann für die Reaktion förderlich sein.

Wird eine Trimethylsilylethynylgruppe eingeführt, so kann die

- 5 Trimethylsilylgruppe durch Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Kaliumfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Acetonitril bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.
- 10 Eine Alkenylgruppe kann aber auch durch Olefinierungsreaktionen wie z.B. die Petersonolefinierung, die Wittig- oder Wittig-Horner-Reaktion eingeführt werden. Dazu wird der Aldehyd mit dem vorher erzeugten Anion z.B. eines entsprechend substituierten Phosphoniumsalzes oder Phosphonsäureesters in Lösungsmitteln wie Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dimethoxyethan
- 15 umgesetzt. Als Basen sind z.B. Alkalihydride, Alkaliamide, Alkalialkoholate wie beispielsweise Kaliumtertiärbutylat, Alkali- oder Erdalkalicarbonate oderhydroxide gegebenenfalls in Gegenwart von Phasentransferkatalysatoren wie z.B. Kronenäthern oder auch organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Diazabicycloundecan gegebenenfalls in Gegenwart
- 20 von Salzen wie Lithiumbromid geeignet.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

25

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

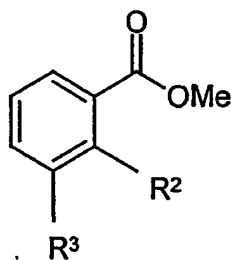
30

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der erfindungsgemäßen Benzoesäureamide geeignet.

Besonders geeignet sind solche Zwischenverbindungen der allgemeinen

5 Formel II



II,

10

in der

R² und R³

X

R¹¹

15

Wasserstoff oder die Gruppe XR¹¹,

C₁-₆-Alkyl, C₂-₆-Alkenyl oder C₂-₆-Alkynyl,

gegebenenfalls mit C₁-₆-Alkoxy substituiertes Phenyl oder

Pyridyl bedeuten, wobei R² und R³ nicht gleichzeitig für

Wasserstoff stehen, sowie deren Isomeren und Salze.

Diese Zwischenverbindungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,

Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,

Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,

25 Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne

Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und

Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

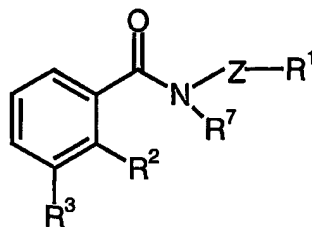
Beispiel 1.0

Herstellung von (N-4-Chlorphenyl)-2-(4-pyridylethyl)benzoesäureamid

105mg 2-(4-Pyridylethyl)benzoesäuremethylester werden in 7,5ml Toluol mit 56mg 4-Chloranilin versetzt, auf 4°C abgekühlt und unter Argon und


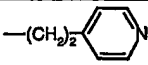
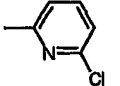
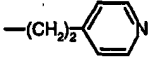
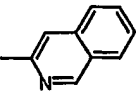
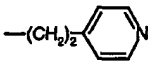
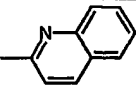
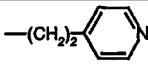
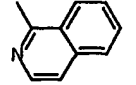
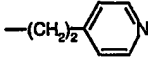
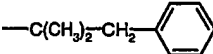
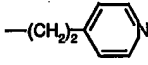
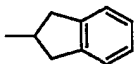
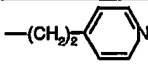
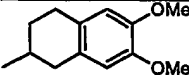
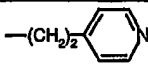
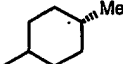
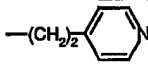
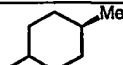
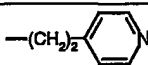
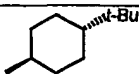
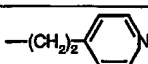

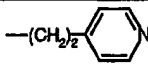

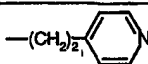

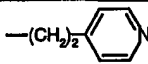

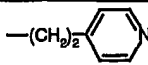

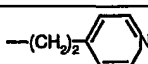

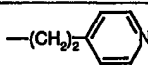
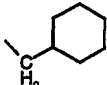
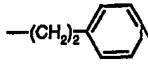
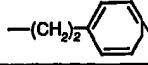
- 10 Feuchtigkeitsausschluß mit 0,22ml Trimethylaluminium (2m Lösung in Hexan) versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 2h auf 120°C Badtemperatur erwärmt. Nach Abkühlen wird mit 30ml einer verdünnten Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit je 25ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet filtriert und eingeeengt. Der
- 15 Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester:Cyclohexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 133mg (89% derTheorie) (N-4-Chlorphenyl)-2-(4-pyridylethyl)-benzoesäureamid als Öl.






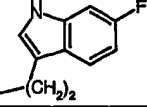

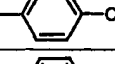



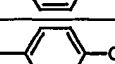


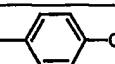


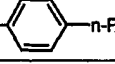


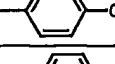


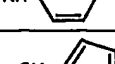

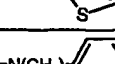

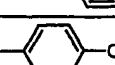

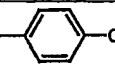

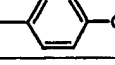

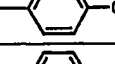











In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1.0 werden hergestellt:

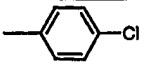
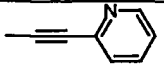
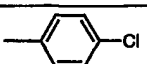
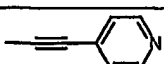
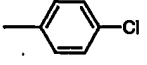
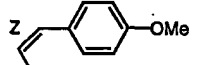
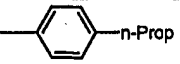
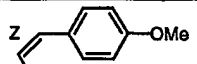
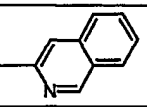
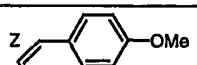
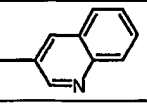
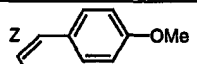
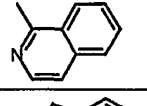
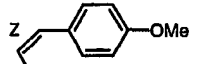
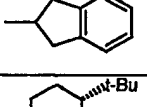
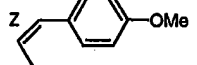
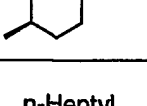
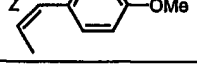
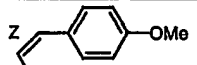
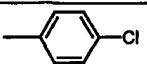
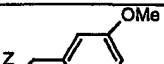
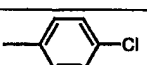
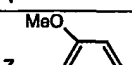
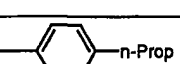
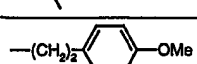
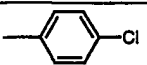
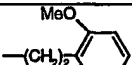
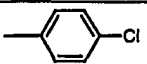
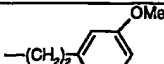
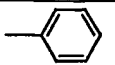
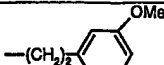
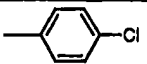
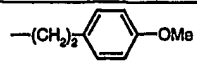
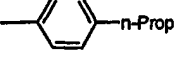
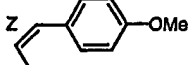


5


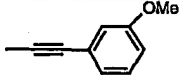
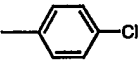
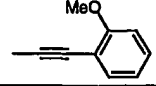
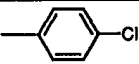
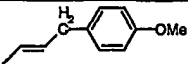
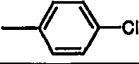
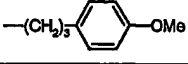
Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.1		H		H	
1.2		H		H	
1.3		H		H	98-99
1.4		H		H	Öl
1.5		H		H	Öl
1.6		H		H	Öl
1.7		H		H	
1.8		H		H	Öl
1.9		H		H	
1.10		H		H	
1.11		H		H	Öl
1.12		H		H	
1.13		H		H	

Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.14		H		H	
1.15		H		H	
1.16		H		H	
1.17		H		H	Öl
1.18		H		H	
1.19		H		H	
1.20		H		H	121-122
1.21		H		H	
1.22		H		H	
1.23		H		H	
1.24		H		H	130-131
1.25		H		H	
1.26		H		H	
1.27		H		H	
1.28		H		H	
1.29		H		H	
1.30		H		H	
1.31		H		H	105-107
1.32	$-(CH_2)_{11}-Me$	H		H	

Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.33	$-(CH_2)_6-Me$	H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.34	$-C(H)_2(CF_2)_{10}-CF_3$	H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.35	$-(CH_2)_3-CF_3$	H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.36	$-(CH_2)_2-t-Bu$	H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.37	$-(CH_2)_2-i-Prop$	H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.38		H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.39		H	$-(CH_2)_2$ 	H	105,5
1.40		H	$-(CH_2)_2$ 	H	136,2
1.41		H	E  	H	Öl
1.42		H	E  	H	181,2
1.43		H	E  	H	Öl
1.44		H	E  	H	
1.45		H	\equiv 	H	156,4
1.46		H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.47		H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.48		H	$-(CH_2)_2$ 	H	
1.49		H	H	$-(CH_2)_2$ 	191,6
1.50		H	H	$-(CH_2)_2$ 	106,5
1.51		H	H	$-(CH_2)_2$ 	128,5
1.52		H	H	E  	191,5
1.53		H	H	E  	212,7
1.54		H	H	\equiv 	179

Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.55		H	H		>300
1.56		H	H		163,5
1.57		H		H	137,9
1.58		H		H	115-118
1.59		H		H	151-153
1.60		H		H	
1.61		H		H	
1.62		H		H	
1.63		H		H	
1.64	n-Heptyl	H		H	Öl
1.65		H		H	120,2
1.66		H		H	108,6
1.67		H		H	113,7
1.68		H		H	
1.69		H		H	
1.70		H		H	
1.71		H		H	
1.72		H	H		

Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.73		H	H		
1.74		H	H		204,7
1.75		H	H		>300
1.76		H	H		
1.77		H	H		126,6
1.78		H	H		133,2
1.79		H	H		139,5
1.80		H	H		126,3
1.81		H		H	
1.82		H		H	163,4
1.83		H		H	185,4
1.84		H		H	Öl
1.85		H		H	
1.86		H		H	136,8
1.87		H		H	131,1
1.88		H		H	140,6
1.89		H		H	Öl
1.90		H	H		194,6

Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpunkt °C
1.91		H	H		188,9
1.92		H	H		
1.93		H		H	146,4
1.94		H		H	

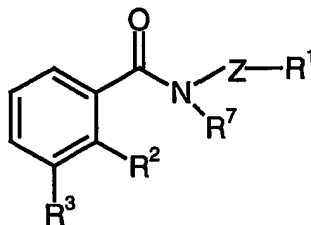
Beispiel 2.0

Herstellung von an E- N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethenyl)benzoesäureamid

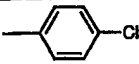
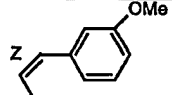

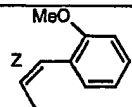
- 5 179mg N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethynyl)benzoesäureamid werden in 7ml Pyridin mit 20mg Palladium auf Calciumcarbonat (5%ig) versetzt und 1,5h unter Normalwasserstoffdruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator über Kieselgur wird das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester:Hexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man
- 10 erhält 123mg (68% der Theorie) an (Z)- N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethenyl)-benzoesäureamid als Öl.

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

15



Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpkt. °C
2.1		H	H		
2.2		H	H		
2.3		H	H		120,1
2.4		H	H		157,9
2.5		H	H		95,2

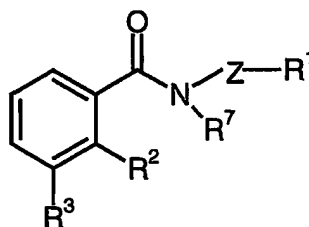
Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpkt. °C
2.6		H	H		116,2
2.7		H	H		123

Beispiel 3.0**5 Herstellung von (E)- N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethenyl)benzoesäureamid**

120mg (Z)- N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethenyl)benzoesäureamid werden in Toluol mit Jod versetzt und 7h am Rückfluß gekocht. Nach Einengen wird der Rückstand über Kieselgel mit Essigester:Hexan=1:1 als Elutionsmittel

10 chromatographiert. Man erhält 60mg (50% d.Th.) an (E)- N-4-Chlorphenyl- 3-(2-pyridylethenyl)benzoesäureamid vom Schmelzpunkt 212,7°C.

In analoger Weise werden hergestellt:



15

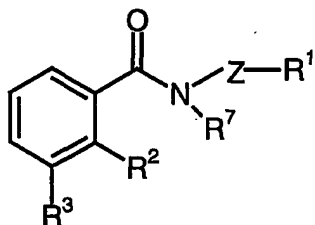
Beispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schmelzpkt. °C
3.1		H	H		173,2
3.2		H	H		146,9
3.3		H	H		178

Beispiel 4.0

Herstellung von N-(4-Chlorphenyl)-2-(3-[4-hydroxyphenyl]propyl)]benzoesäure-
5 amid

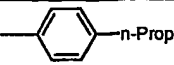
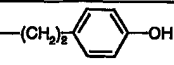
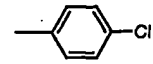
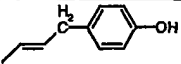
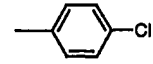
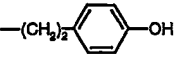
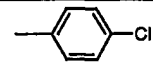
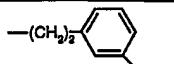
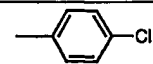
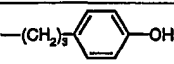
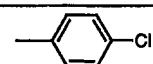
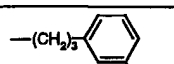
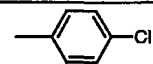
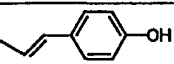
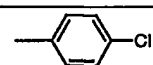
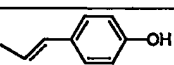
- 90mg N-(4-Chlorphenyl)-2-(3-[4-methoxyphenyl]propyl)]benzoesäureamid
werden in 8ml Methylenchlorid bei -78°C tropfenweise mit 1,2ml Bortribromid
versetzt und nach beendeter Zugabe über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
10 Anschließend wird mit Wasser versetzt, das Methylenchlorid am Vakuum
abdestilliert und das Wasser mit Essigester ausgeschüttelt. Die
Essigesterphase wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit
Hexan:Essigester=8:2 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 24mg
(28% der Theorie) an N-(4-Chlorphenyl)-2-(3-[4-hydroxyphenyl]propyl)]-
15 benzoesäureamid

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



20

Beispiel	- Z - R¹	R⁷	R²	R³	Schmelzpkt. °C
4.1		H		H	
4.2		H		H	
4.3		H	H		
4.4		H		H	

B ispiel	- Z - R ¹	R ⁷	R ²	R ³	Schm lzpkt. °C
4.5		H	H		
4.6		H		H	
4.7		H	OH		164,1
4.8		H	OH		115,3
4.9		H	OH		137,4
4.10		H	OH		Ol
4.11		H	OH		203,7
4.12		H	OH		

B ispi 15.0**Herstellung von N-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxystyryl)salicylsäureamid**

5

904mg 4-Methoxy-2'-hydroxystyrol werden in 40ml Toluol vorgelegt und bei 4°C mit 4ml einer Lösung von Bortrichlorid (1 molar in Hexan) versetzt. Es wird dann bei Raumtemperatur für 1h gerührt, mit 614mg 4-Chlorphenylisocyanat versetzt und 1,5h auf 120°C erwärmt. Anschließend wird mit 5ml Methanol versetzt und

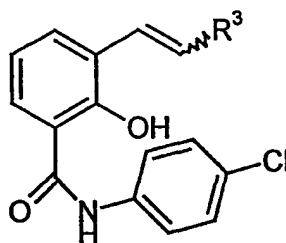
10

eingengt. Der Rückstand wird zweimal über Kieselgel zunächst mit Essigester:Hexan=1:1 und ein zweites Mal mit Toluol:Essigester=100:3,5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 150mg (10% d.Th.) an N-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxystyryl)salicylsäureamid als Öl.

In analoger Verfahrensweise werden aus den entsprechenden

15

Ausgangsmaterialien hergestellt:



Beispiel	R ³	Schmelzpkt. °C
5.1	3-MeO-Ph	116,3
5.2	3-MeO-Ph-CH ₂	
5.3	4-MeO-Ph-CH ₂	163,6

20

25

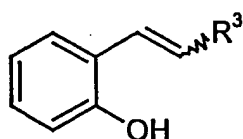
Herstellung der Zwischenverbindungen

Beispiel Z - 5.0

5 Herstellung von 4-Methoxy-2'-hydroxystyrol

- 2,44g Salicylaldehyd werden in 200ml Toluol zunächst mit 12,5g 4-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid versetzt. Unter Eiskühlung werden dann 2,24g Kalium-tert.-butylat zugefügt. Danach wird zunächst 1h bei dieser
- 10 Temperatur und anschliessend 3,5h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit 100ml Wasser und Ansäuern mit 1N-Salzsäure wird dreimal mit 50ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester:Hexan=2:8 als Elutionsmittel
- 15 chromatographiert. Man erhält 3,1g (68% der Theorie) an 4-Methoxy-2'-hydroxystyrol

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt



20

Beispiel	R ³	Schmelzpunkt °C
Z-5.1	3-MeO-Ph	Öl
Z-5.2	3-MeO-Ph-CH ₂	Öl
Z-5.3	4-MeO-Ph-CH ₂	Öl

Beispiel 6.0

Herstellung von N-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxyphenethyl) salicylsäureamid

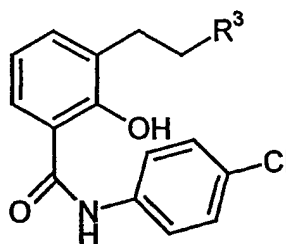
5

813mg 4-Methoxy-2'-hydroxy 1,2-diphenylethan werden analog Beispiel Z-5.0 umgesetzt. Der nach der dort beschriebenen Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester:Hexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert und die entsprechenden Fraktionen eingengt und mit

10 Essigester/Hexan kristallin gerührt. Man erhält 375mg (27,6% der Theorie) an N-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxyphenylethyl)salicylsäureamid vom Schmelzpunkt 141°C.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

15



Beispiel	R ³	Schmelzpunkt °C
6.1	3-MeO-Ph	130,2
6.2	3-MeO-Ph-CH ₂	Öl
6.3	4-MeO-Ph-CH ₂	158

20

25

Herstellung der Zwischenverbindung n

Beispiel Z – 6.0

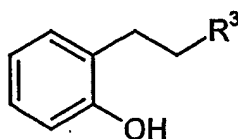
5

Herstellung von 4-Methoxy-2'-hydroxy -1,2-diphenylethan

905mg 4-Methoxy-2'-hydroxystyrol werden in 50ml Ethanol mit 1,3g Palladium auf Kohlenstoff (10) versetzt und 70 min bei Raumtemperatur unter

10 Wasserstoffnormaldruck hydriert Nach Absaugen vom Katalysator und Einengen erhält man 880mg 4-Methoxy-2'-hydroxy 1,2-diphenylethan.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



15

Beispiel	R ³	Schmelzpunkt °C
Z-6.1	3-MeO-Ph	Öl
Z-6.2	3-MeO-Ph-CH ₂	Öl
Z-6.3	4-MeO-Ph-CH ₂	

Beispiel 7.0**Herstellung der Zwischenprodukte**

- 5 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders geeignet sind, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

10 Methode A**Herstellung von 2-(4-Pyridylethenyl)benzoesäuremethylester**

- Unter Argon wird ein Gemisch von 2,10 g 2-Jodbenzoesäuremethylester und 0,97g 4-Vinylpyridin in 24 ml Dimethylformamid mit 1,04g Triethylamin und
15 40mg Palladium(II)acetat sowie 24mg Tri-*o*-tolylphosphin versetzt und 5h in einem Glasdruckbehälter auf 100°C erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert.

- Man erhält 1,8g (94% der Theorie) an 2-(4-Pyridylethenyl)-benzoesäure-
20 methylester.

Methode B**Herstellung von 2-(4-Pyridylethynyl)benzoesäuremethylester**

- 25 2,10 g 2-Jodbenzoesäuremethylester werden in 25ml Dimethylformamid unter Argon mit 2,94g Triethylamin, 179mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, 111mg Kupfer(I)jodid und 900mg 4-Ethynylpyridin versetzt und in einem Glasdruckgefäß für 3,5h auf 80°C Badtemperatur erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel mit Hexan:Aceton=1:1 als
30 Elutionsmittel chromatographiert.
Man erhält 1,08g (45% der Theorie) an 2-(4-Pyridylethynyl)-benzoesäuremethylester

Method C

Herstellung von 2-(4-Pyridylethyl)benzoesäuremethylester

- 5 237mg 2-(4-Pyridylethynyl)benzoesäuremethylester werden in 30ml Ethanol mit 200mg Palladium auf Kohlenstoff (10%ig) versetzt und bei Normaldruck und Raumtemperatur 20 Minuten hydriert. Anschliessend wird vom Katalysator über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt. Man erhält 220mg 2-(4-Pyridylethyl)benzoesäuremethylester.
- 10 Statt der Ethinylverbindung kann auch die entsprechende Rthenylverbindung eingesetzt werden.

Methode D

- Nach der in Beispiel 2.0 beschriebenen Methode lassen sich auch die
- 15 entsprechenden Ester in die Z-Verbindungen umwandeln.

Methode E

- Nach der in Beispiel 3.0 beschriebenen Methode lassen sich auch bei den Estern aus der entsprechenden Z-Verbindung die E-Verbindungen herstellen
- 20

Methode F

- Nach der in Methode B beschriebenen Methode lässt sich auch aus 2-Jodbenzoesäureethylester mit Ethinyltrimethylsilan in 83% Ausbeute 2-Trimethylsilylethynylbenzoesäuremethylester herstellen.
- 25

Methode G

- 464mg 2-Trimethylsilylethynylbenzoesäuremethylester werden in 15ml absolutem Methylenchlorid mit 2,75ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach
- 30 Waschen mit verdünntem Ammoniak wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingengt und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Method H

440mg 2-Ethynylbenzoesäuremethylester werden mit 1,94g 3-Jodanisol nach Methode B umgesetzt und ergeben nach Säulenchromatographie über Kieselgel mit Essigester:Hexan=2:8 als Elutionsmittel 680mg (55,3% d.Th.) an

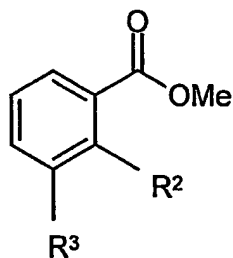
5 2-Carbetoxyethyl-3'-methoxydiphenylacetylen.

10

15

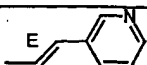
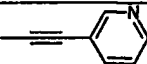
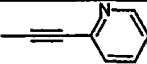
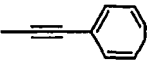
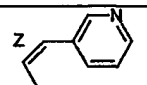
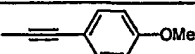
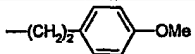
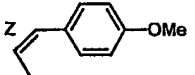
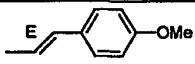
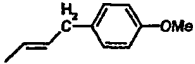
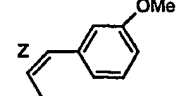
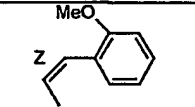
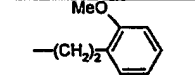
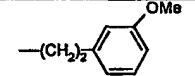
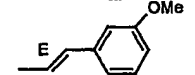
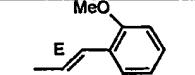
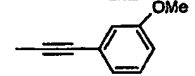
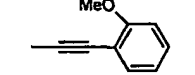
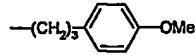
20

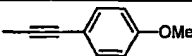
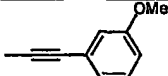
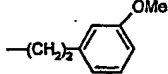
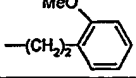
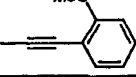
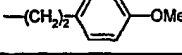
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R ²	R ³	Methode
7.0		H	C
7.1		H	C
7.2		H	C
7.3		H	A
7.4		H	A
7.5		H	E
7.6		H	B
7.7		H	B
7.8		H	B
7.9	H		C
7.10	H		C
7.11	H		C
7.12	H		A
7.13	H		A

Beispiel	R ²	R ³	Method
7.14	H		E
7.15	H		B
7.16	H		B
7.17	H		B
7.18	H		D
7.19		H	B
7.20		H	C
7.21		H	D
7.22		H	A
7.23		H	A
7.24		H	D
7.25		H	D
7.26		H	C
7.27		H	C
7.28		H	E
7.29		H	A
7.30		H	F-H
7.31		H	B
7.32		H	C

Beispiel	R ²	R ³	M thod
7.33	H		B
7.34	H		F-H
7.35	H		C
7.36	H		C
7.37	H		F-H
7.38	H		C

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5 Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

10

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM
Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

15

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der

20 erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml

25 Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich

30 durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der InhibitorKonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

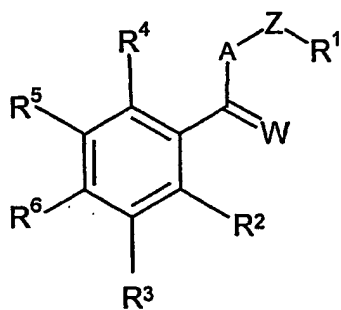
- 5 Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in μM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
1.60	2	0,5
1.31	0,2	0,4
1.89	2	0,3
1,54	0,05	0,5
1,57	0,2	0,2
1.64	0,2	0,3
1.67	KH	5
1.1	0,2	0,2

- 10 KH= keine Hemmung

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

A

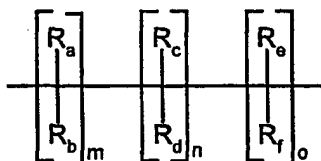
für die Gruppe $=NR^7$ steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe $=NR^8$ steht,

10

Z

für eine Bindung, die Gruppe $=NR^{10}$ oder $=N-$,
verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder die
Gruppe

15

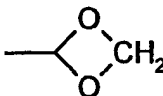
steht,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Fluor, C_{1-4} Alkyl oder die Gruppe $=NR^{10}$ stehen
und/ oder R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d
oder R_c mit R_e und/ oder R_f eine Bindung
bilden können, oder bis zu zwei der Reste R_a -
 R_f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R^1
oder zu R^7 schließen können,

20

	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₆ -Alkyl, C ₂₋₁₂ -Alkenyl oder C ₃₋₁₂ -Alkynyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C ₁₋₆ -Alkyl substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl oder C ₁₋₆ -Alkoxy substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,
5		
10	R ² und R ³	für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe XR ¹¹ stehen,
15	X R ¹¹	für C ₂₋₆ -Alkyl, C ₂₋₆ -Alkenyl oder C ₂₋₆ -Alkynyl steht, unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet,
20	R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen, oder R ⁴ und R ⁵ gemeinsam die Gruppe
25		
	R ⁷	bilden, für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht oder mit R _a -R _f von Z oder zu R ¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
30	R ⁸ und R ¹⁰ R ² und R ³	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen, wobei R ² und R ³ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R ² für ein OH – Gruppe steht, R ³ nicht für Wasserstoff steht und falls R ³ für eine

OH-Grupp steht, R^2 nicht für Wasserstoff steht und R^1 nicht Triazol sein darf, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salz .

- 5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
- W für Sauerstoff, Schwefel oder zwei Wasserstoffatome
- steht,
- Z für eine Bindung, die Gruppe $=NR^{10}$ oder verzweigtes
- 10 oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl steht,
- R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen
- oder C_{1-6} -Alkyl substituiertes verzweigtes oder
- unverzweigtes C_{1-6} -Alkyl oder gegebenenfalls ein-
- oder mehrfach mit Halogen oder C_{1-6} -Alkyl
- 15 substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder unsubstituiertes
- oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, ein- oder mehrfach mit
- Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkoxy
- substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinolyl,
- 20 Isochinolyl, Indanyl, Tetralinyl, Indolyl, Thienyl,
- Indazolyl oder Benzothiazolyl steht,
- R^2 und R^3 für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe
- XR^{11} stehen,
- X für C_{2-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{2-6} -Alkynyl steht,
- 25 R^{11} unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
- mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkoxy oder Hydroxy,
- substituiertes Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl
- bedeutet,
- R^4 , R^5 , R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,
- 30 R^8 und R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen, wobei R^2 und
- R^3 nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R^2 für eine OH –
- Gruppe steht, R^3 nicht für Wasserstoff steht und falls R^3 für ein OH-

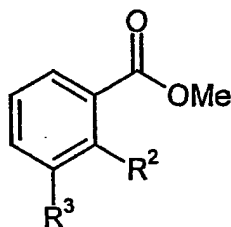
Gruppe steht, R² nicht für Wasserstoff steht, bedeutet n, sowie deren Isomeren und Salze.

- 5 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- A für die Gruppe =NR⁷ steht,
- W für Sauerstoff oder ein oder zwei Wasserstoffatome steht,
- 10 Z für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl steht,
- R¹ für verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₆-Alkyl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen oder C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder
- 15 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indenyl, Tetralinyl, Indolyl, Thienyl, Indazolyl oder Benzothiazolyl steht,
- 20 R² und R³ für Wasserstoff, eine OH-Gruppe oder die Gruppe XR¹¹ stehen,
- X für C₂₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder C₂₋₆-Alkynyl steht,
- R¹¹ unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
- 25 mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl bedeutet,
- R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ für Wasserstoff stehen
- R⁸ und R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, wobei R² und
- 30 R³ nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen und falls R² für eine OH – Gruppe steht, R³ nicht für Wasserstoff steht und falls R³ für eine OH-Gruppe steht, R² nicht für Wasserstoff steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,
5 Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,
10 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.
5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.
15
6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares
20 Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.
25
7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.
8. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
30

9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

- 5 10. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel II



II,

10

in der

 R^2 und R^3

X

 R^{11}

15

Wasserstoff oder die Gruppe XR^{11} ,
 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{2-6} -Alkinyl
 gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkoxy substituiertes Phenyl
 oder Pyridyl bedeuten, wobei R^2 und R^3 nicht
 gleichzeitig für Wasserstoff stehen, sowie deren
 Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur
 Herstellung der Verbindungen der allgemeinen
 Formel I.

20

11. Verbindungen der allgemeinen Formel II, gemäß Anspruch 10, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 17LP 01/04627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/56 A61K31/44 A61P19/02 A61P7/02 A61P27/06
 A61P35/00 C07D401/12 A61K31/16 C07C235/42 C07D217/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KANG S -K ET AL: "Copper-Catalyzed Coupling of Polymer Bound Iodide with Organostannanes"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 19, 7 May 1998 (1998-05-07), pages 3011-3012, XP004115741</p> <p>ISSN: 0040-4039</p> <p>examples 3D,3E</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2001

Date of mailing of the international search report

31/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC./LP 01/04627

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SROGL, JIRI ET AL: "Bio- organometallic Organosulfur Chemistry. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Using Coenzyme M or Thioglycoli Acid as the Leaving Group" J. AM. CHEM. SOC. (1999), 121(40), 9449-9450 , 1999, XP002172290 example 17	10
X	SHI, CHONGSHENG ET AL: "Biradicals from thermolysis of N-'2-(1-alkynyl)phenyl!-N'-phenylcarbodiimides and their subsequent transformations to 6H-indolo'2,3-b!quinolines" J. ORG. CHEM. (1999), 64(3), 925 - 932 , 1999, XP002172291 page 925; example 18F	10
X	OHNO, MASATOMI ET AL: "PhI(OAc)2-Promoted Rearrangement of the Hydroxyl Group: Ring Expansion of 4-Hydroxy-2-cyclobutenone to 2(5H)-Furanone in Comparison with Ring Cleavage of the.alpha.-Hydroxycycloalkanone to the.omega.-Formyl Ester" J. ORG. CHEM. (1999), 64(25), 8995 - 9000 ' 1999, XP002172292 Scheme 8 reaction product of 29. page 927; example 18F	10
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 2-pheneethyl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 3310153 XP002172293 abstract & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., 1928, page 267	10
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 2-styryl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 3202131 XP002172294 abstract & CAN J. CHEM, vol. 73, no. 10, 1995, pages 1660-1665,	10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 177P 01/04627

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 3-benzyl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 2452550 XP002172295 abstract & MAGN. RESON. CHEM., vol. 27, no. 6, 1989, pages 585-591, -----	10
A	WO 98 23581 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application claim 1 -----	1
A	FR 1 600 541 A (C.H.BOEHRINGER) 27 July 1970 (1970-07-27) cited in the application claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 01/04627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9823581 A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
		AU 5481498 A	22-06-1998
		BG 103433 A	29-02-2000
		BR 9713147 A	08-02-2000
		CN 1238761 A	15-12-1999
		CZ 9901833 A	11-08-1999
		EP 0944584 A	29-09-1999
		HR 970637 A	31-10-1998
		HU 0000427 A	28-05-2000
		NO 992492 A	25-05-1999
		PL 333505 A	20-12-1999
		SK 56599 A	08-11-1999
		TR 9901191 T	21-12-1999
		US 6251917 B	26-06-2001
		ZA 9710569 A	25-05-1999
FR 1600541 A	27-07-1970	AT 295502 B	15-12-1971
		AT 295503 B	15-12-1971
		AT 294045 B	15-10-1971
		BE 725839 A	20-06-1969
		CH 536807 A	29-06-1973
		CH 536275 A	30-04-1973
		CH 530368 A	15-11-1972
		DE 1643265 A	29-07-1971
		DK 131670 B	18-08-1975
		ES 361699 A	16-12-1970
		ES 380255 A	01-09-1972
		ES 380256 A	01-09-1972
		FR 8329 M	07-12-1970
		GB 1249148 A	06-10-1971
		NL 6818378 A, B,	24-06-1969
		SE 360651 B	01-10-1973

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 17 EP 01/04627

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/56 A61K31/44 A61P19/02 A61P7/02 A61P27/06
A61P35/00 C07D401/12 A61K31/16 C07C235/42 C07D217/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KANG S -K ET AL: "Copper-Catalyzed Coupling of Polymer Bound Iodide with Organostannanes" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 19, 7. Mai 1998 (1998-05-07), Seiten 3011-3012, XP004115741 ISSN: 0040-4039 Beispiele 3D,3E --- -/-	10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Gettins, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04627

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SROGL, JIRI ET AL: "Bio- organometallic Organosulfur Chemistry. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Using Coenzyme M or Thioglycolic Acid as the Leaving Group" J. AM. CHEM. SOC. (1999), 121(40), 9449-9450 , 1999, XP002172290 Beispiel 17</p> <p>---</p>	10
X	<p>SHI, CHONGSHENG ET AL: "Biradicals from thermolysis of N-(2-(1-alkynyl)phenyl)-N'-phenylcarbodiimides and their subsequent transformations to 6H-indolo[2,3-b]quinolines" J. ORG. CHEM. (1999), 64(3), 925 - 932 , 1999, XP002172291 Seite 925; Beispiel 18F</p> <p>---</p>	10
X	<p>OHNO, MASATOMI ET AL: "PhI(OAc)₂-Promoted Rearrangement of the Hydroxyl Group: Ring Expansion of 4-Hydroxy-2-cyclobutenone to 2(5H)-Furanone in Comparison with Ring Cleavage of the.alpha.-Hydroxycycloalkanone to the.omega.-Formyl Ester" J. ORG. CHEM. (1999), 64(25), 8995 - 9000 , 1999, XP002172292 Scheme 8 reaction product of 29. Seite 927; Beispiel 18F</p> <p>---</p>	10
X	<p>DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 2-phenylethyl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 3310153 XP002172293 Zusammenfassung & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., 1928, Seite 267</p> <p>---</p>	10
X	<p>DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 2-styryl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 3202131 XP002172294 Zusammenfassung & CAN J. CHEM., Bd. 73, Nr. 10, 1995, Seiten 1660-1665,</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04627

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT/MAIN, DE; 3-benzyl-benzoic acid methyl ester, Database accession no. 2452550 XP002172295 Zusammenfassung & MAGN. RESON. CHEM., Bd. 27, Nr. 6, 1989, Seiten 585-591,</p>	10
A	<p>WO 98 23581 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1</p>	1
A	<p>FR 1 600 541 A (C.H.BOEHRINGER) 27. Juli 1970 (1970-07-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC17EP 01/04627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9823581 A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
		AU 5481498 A	22-06-1998
		BG 103433 A	29-02-2000
		BR 9713147 A	08-02-2000
		CN 1238761 A	15-12-1999
		CZ 9901833 A	11-08-1999
		EP 0944584 A	29-09-1999
		HR 970637 A	31-10-1998
		HU 0000427 A	28-05-2000
		NO 992492 A	25-05-1999
		PL 333505 A	20-12-1999
		SK 56599 A	08-11-1999
		TR 9901191 T	21-12-1999
		US 6251917 B	26-06-2001
		ZA 9710569 A	25-05-1999
FR 1600541 A	27-07-1970	AT 295502 B	15-12-1971
		AT 295503 B	15-12-1971
		AT 294045 B	15-10-1971
		BE 725839 A	20-06-1969
		CH 536807 A	29-06-1973
		CH 536275 A	30-04-1973
		CH 530368 A	15-11-1972
		DE 1643265 A	29-07-1971
		DK 131670 B	18-08-1975
		ES 361699 A	16-12-1970
		ES 380255 A	01-09-1972
		ES 380256 A	01-09-1972
		FR 8329 M	07-12-1970
		GB 1249148 A	06-10-1971
		NL 6818378 A, B,	24-06-1969
		SE 360651 B	01-10-1973